临床研究

双环醇联合更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒感染性肝炎的临床效果

刘艳红，贾美云，梁桂娟，关海山，闫安平
郑州人民医院新生儿科，河南 郑州 450000

摘要：目的 评价双环醇联合更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒感染性肝炎的治疗效果。**方法** 将70例巨细胞病毒感染性肝炎患儿随机分为治疗组35例与对照组35例。两组均给予更昔洛韦5 mg/kg·次，2次/d静脉输注；治疗组在此基础上加用双环醇片3 mg/kg·次，2次/d口服；均连用2周，观察效果。**结果** 两组自身比较治疗前后比较谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、血清总胆红素、血清总胆汁酸、谷氨酰转肽酶差异有统计学意义（$P<0.01$）；治疗后两组组间比较谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、血清总胆红素、血清总胆汁酸、谷氨酰转肽酶差异有统计学意义（$P<0.01$）；治疗组临床疗效显著，与对照组比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗组治疗后血清抗CMVIgM转阴率较对照组高，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** 双环醇联合更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒感染性肝炎能够在一定程度上降低谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、血清总胆红素，降低胆汁酸水平，减轻肝细胞损伤，保护肝细胞，促进肝细胞恢复。

关键词：婴儿；巨细胞病毒感染性肝炎；双环醇

Bicyclol combined with ganciclocir for treatment of infantile cytomegalovirus hepatitis

LIU Yanhong, JIA Meiyun, LIANG Guijuan, GUAN Haishan, YAN Anping
Department of Neonatology, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To evaluate the therapeutic effects of bicyclol combined with ganciclocir on infantile cytomegalovirus hepatitis. **Methods** Seventy infants with cytomegalovirus hepatitis were randomized into treatment group (n=35) and control group (n=35) for a 2-week-long treatment with ganciclocir (5 mg/kg) with and without oral bicyclol (3 mg/kg, twice daily), respectively. **Results** In both groups, significant changes occurred in the levels of alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, serum total bilirubin, serum total bile acid, and glutamyl transpeptidase after the 2-week treatment ($P<0.01$); these parameters differed significantly between the two groups after the treatment ($P<0.01$). Compared with those in the control group, the infants in the treatment group showed significantly better responses to the treatment ($P<0.05$) with a significantly higher rate of serum anti CMV IgM negativity ($P<0.05$). **Conclusion** Bicyclol combined with ganciclocir can reduce glutamic pyruvic transaminase, alkaline phosphatase and serum total bilirubin, and decrease bile acid levels to lessen liver cell damage and promote the recovery of liver cells.

Key words: infants; cytomegalovirus hepatitis; bicyclol

婴儿巨细胞病毒性肝炎是指由巨细胞病毒（human cytomegalovirus, CMV）感染引起的在婴儿期即发生的，以黄疸、肝功能损害、肝脏肿大为主要临床表现的肝脏疾病[1]。严重者可导致肝纤维化、胆道闭锁，甚至发展至肝硬化，严重威胁小婴儿生命[2]。对于婴儿巨细胞病毒性肝炎的治疗尚缺乏统一标准，治疗效果不理想。目前采用中西医结合治疗CMV肝炎已成为临床研究重点[3-5]。我国自主研制的双环醇是在五味子的基础上人工合成的新药，具有明显的肝细胞保护作用和抗肝炎病毒作用[6-8]。但双环醇对婴儿巨细胞感染性肝炎的作用国内外尚鲜有报道。本研究采用双环醇联合更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒感染性肝炎，取得了满意的疗效，现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2010年6月~2014年6月在本院住院并确诊为CMV感染性肝炎的患儿70例，均符合中华医学会儿科学会感染消化学组1999年制定的诊断标准[9]。随机分为治疗者和对照组。治疗组35例：男19例，女16例，平均年龄（45.2±14.7）d；对照组35例，男20例，女15例，平均年龄（44.8±16.5）d；两组患儿的年龄、性别差异无统计学意义（$P>0.05$）；两组治疗前的临床表现、实验室检查结果差异无统计学意义（$P>0.05$）。

1.2 纳入和排除标准

所有患儿均符合文献[9]诊断标准。同时排除先天性胆管畸形、代谢性肝病、药物中毒性肝炎及甲乙丙型

收稿日期：2015-06-12
作者简介：刘艳红，硕士，副主任医师，E-mail: lyhzwx@163.com
通信作者：闫安平，本科，主任医师，E-mail: 876435700@qq.com

肝炎等疾病，在我科定期随访。患儿父母均为非近亲婚配，发病前均无输血或手术史，无静脉营养史。

1.3 治疗

两组均给予复方甘草酸苷注射液、维生素等综合对症治疗，抗病毒采用更昔洛韦注射液5 mg/kg静脉滴注，每12 h 1次，滴注时间大于1 h，连用14 d。治疗组在此基础上予双环醇片（北京协和药厂生产）0.5 mg/kg·次口服，2次/d，连用14 d。

1.4 观察指标

实验室指标：治疗前后检测谷丙转氨酶、总胆红素、胆汁酸、碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶及血巨细胞病毒抗体IgM转阴情况。疗效标准[10]：显效：黄疸完全消退，ALT正常或接近正常，肝脏回缩正常大小或质地变软；有效：黄疸明显消退，ALT明显下降，肝脏变小，质地变软；无效：黄疸、ALT、肝脏大小或质地基本无改变。

1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件进行数据分析，计量资料比较采用t检验，计数资料比较采用χ^2检验，P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后肝功能指标比较

两组均有明显降酶、退黄和改善临床症状的疗效、治疗前后血清谷氨酸转氨酶（ALT）、总胆红素（TBIL）、直接胆红素（DBIL）、胆汁酸（TBA）、碱性磷酸酶（ALP）、谷氨酰转肽酶（GGT）均值差异均有统计学意义（P<0.01）；与对照组比较，治疗组治疗后血清谷氨酸转氨酶、总胆红素、直接胆红素、胆汁酸、碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶下降更为显著，差异有统计学意义（P<0.01，表1）。

2.2 两组治疗疗效比较（表2）

与对照组比较，治疗组治疗有效率高（P<0.05，表2）。

表1 两组治疗前后肝功能指标比较

Tab.1 Comparisons of liver function before and after treatments between the two groups (*Mean±SD*)

Group (n=35)	ALT (U/L)	TBIL (μmol/L)	DBIL(μmol/L)	TBA (U/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)
Treatment						
Before treated	167.2±76.5	156.1±49.8	98.7±52.6	176.6±57.4	407.2±75.8	268.4±125.3
After treated	39.3±10.2*△	26.5±17.2*△	14.3±8.6*△	43.7±17.2*△	88.4±35.5*△	75.0±52.4*△
Control						
Before treated	163.6±84.2	158.8±54.3	97.9±54.6	174.1±55.8	410.8±71.4	266.8±127.2
After treated	64.7±16.9*	65.4±22.8*	49.3±8.1*	76.7±22.4*	130.6±43.9*	145.8±65.5*

*P<0.01 *vs* treated group; △P<0.01 *vs* control group.

表2 两组治疗疗效比较

Tab.2 Comparisons of curative effect between the two groups

Group	Number (cases)	Effective remarkable (cases)	Effective (cases)	Invalid (cases)	Total efficiency (%)
Treatment	35	28	6	1	97.1%△
Control	35	19	10	6	82.8%

△P<0.05 *vs* control group.

2.3 两组治疗后病毒学检查的比较

观察组CMV-IgM转阴30例（85.7%），对照组转阴24例（68.5%），两组比较差异有统计学意义（P<0.05）。

3 讨论

巨细胞病毒是人类先天性病毒感染中最常见的病原体[11]。我国是CMV感染的高发地区，孕妇CMV-IgG抗体阳性率高达95%左右。母亲孕期感染时，婴儿通过胎盘或产道吸入含有CMV的分泌物，或出生后接触母亲的唾液、乳汁等感染。巨细胞病毒性肝炎是我国婴儿期人群中最常见的一种肝脏疾病。巨细胞病毒性肝炎表现为黄疸、肝功能损害、肝脏肿大，严重者可发生肝纤维化、胆道闭锁，甚至发展至肝硬化，严重威胁患儿生命[1]。

更昔洛韦为目前治疗小婴儿CMV感染的首选药物，更昔洛韦为开环核苷类似物，经磷酸化后能插入病毒DNA中，竞争性抑制DNA聚合酶，抑制病毒的复制和转录，而且具有较高的靶细胞选择性，终止活动期病毒对肝脏损伤，起到很好的抗病毒作用[12]。但研究发现更昔洛韦在治疗过程中患儿可能会出现骨髓抑制、肝功能损害、皮疹以及注射部位肿痛等不良反应。临床研究还发现更昔洛韦对抑制期病毒及病毒引起的胆汁排泄异常、降酶、保肝作用弱，远期对肝纤维化无明显治疗作

用,也无免疫调节作用[13]。如何提高巨细胞病毒肝炎患儿的临床治疗效果,降低肝纤维化、肝硬化的发生成为目前面临的一个重要问题。

近年来应用中药治疗CMV感染的研究逐渐增多,研究发现鱼腥草[14]、茵栀黄颗粒[15]等多种中药都表现出不同程度的抗病毒作用。双环醇是中国医学科学院药物研究所研制的具有国际自主知识产权的国家Ⅰ类新药,具有明显的肝细胞保护作用和一定的抗肝炎病毒作用。有文献报道,在常规基础上加用双环醇治疗可明显提高保肝降酶和抗病毒的疗效[16]。动物实验及临床研究显示,双环醇能保护生物膜和线粒体功能、抑制氧化损伤、诱导体内抗氧化物的产生,对多种实验性肝损伤均有保护作用,并具有显著的抗炎活性[17]。临床研究还表明双环醇可显著改善肝炎患者的临床症状,减轻肝脏炎症反应,有效降低血清氨基转移酶水平,保护肝细胞免受损伤从而使胶原合成和分泌减少,同时促进胶原分解和吸收来抑制纤维化的形成和发展[18]。研究还表明,双环醇可显著降低妊娠合并肝功能异常患者血清ALT和AST水平,且对胎心、胎动无不良影响,新生儿及产后随访均未发现异常[19]。

本研究结果显示,双环醇片联合更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎,临床疗效显著,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后治疗组血清胆红素、血清转氨酶、胆汁酸、碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶等较对照组下降更为显著($P<0.05$)。治疗组治疗后血清抗CMVIgM转阴率较对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。因此,我们认为双环醇联合更昔洛韦治疗巨细胞病毒性肝炎在退黄、降酶、保肝以及病毒转阴上均有显著的临床疗效,值得临床推广应用。

参考文献:

[1] 董永绥, 方 峰. 巨细胞病毒感染[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 816-21.

[2] 方 峰. 儿童巨细胞病毒性疾病的诊断与防治[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, Z5(10): 701-3.

[3] 吴红敏, 曹美玲, 王 恋, 等. 小婴儿巨细胞病毒性肝炎中西医结合治疗进展[J]. 中国中西医结合儿科学, 2012, 4(2): 111-5.

[4] 洪 泽. 复方甘草酸苷注射液联合茵栀黄注射液治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2010, 39(9): 853-4.

[5] 赵若雯, 陆俏群, 崔曲情, 等. 更昔洛韦加思美泰治疗巨细胞病毒感染引起的婴儿淤胆型肝炎疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2006, 21(6): 860-2.

[6] 王宇明, 李 燕. 双环醇保肝抗炎药理机制研究新进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 9(7): 674-7.

[7] 胡小鹏, 尹 航, 王 玮, 等. 双环醇片治疗肾移植术后药物性肝损伤的疗效观察[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(4): 342-4.

[8] 杨栋林, 何 祎, 翟卫华, 等. 双环醇预防恶性血液病患者化疗后急性药物性肝损伤的前瞻性随机对照研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(5): 461-5.

[9] 中华医学会儿科学分会感染消化组. 巨细胞病毒感染诊断方案[J]. 中华儿科杂志, 1999, 37(7): 48.

[10] 江治霞, 熊小丽, 鄢素琪. 中西医结合治疗巨细胞病毒感染婴儿肝炎综合征的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(1): 11-2.

[11] Vaudry W, Rosychuk RJ, Lee BE, et al. Congenital cytomegalovirus infection in high-risk Canadian infants: Report of a pilot screening study[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2010, 21(1): e12-9.

[12] Alarcón AA, Baquero-Artigao F. Grupo de estudio de la infección por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Review and guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of post-natal cytomegalovirus infection[J]. An Pediatr (Barc), 2011, 74(52): e1-52.

[13] Michaels MG, Greenberg DP, Sabo DL, et al. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir[J]. Pediatr Infect Dis J, 2003, 22(6): 504-9.

[14] 王昕荣, 陈素华, 刘海智, 等. 鱼腥草体外抗巨细胞病毒的实验研究[J]. 医药导报, 2007, 26(6): 579-81.

[15] 曹美玲, 张沙沙, 穆亚平, 等. 茵栀黄口服液治疗新生儿巨细胞病毒肝炎的疗效观察[J]. 中国小儿急救医学, 2013, 20(1): 89-90.

[16] Wang YM, Li Y. Rearch progress in mechanism of hepatoprotective and anti-inflammatory by Bicyclol[J]. Chin J Gastroeterol Hepatol, 2010, 19(7): 674-7.

[17] Yu HY, Wang BL, Zhao J, et al. Protective effect of bicyclol on tetracycline-induced fatty liver in mice[J]. Toxicology, 2009, 261(3): 112-8.

[18] Xie W, Shi G, Zhang H, et al. A randomized, multi-central, controlled study of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B treated by adefovir dipivoxil or adefovir dipivoxil plus bicyclol[J]. Hepatol Int, 2012, 6(2): 441-8.

[19] 林国贤, 黄庆华, 林玉英, 等. 双环醇治疗妊娠合并肝功能异常患者的疗效及安全性[J]. 肝脏, 2013, 18(10): 680-2.

(编辑:经 媛)